



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Papel da obesidade na fertilidade feminina: os mecanismos de acção e o seu impacto na concepção espontânea e técnicas de PMA

Ana Beatriz Correia de Almeida

ABRIL'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Papel da obesidade na fertilidade feminina: os mecanismos de acção e o seu impacto na concepção espontânea e técnicas de PMA

Ana Beatriz Correia de Almeida

Orientado por:

Dr. José Joaquim Domingues Nunes

ABRIL'2018

Resumo

Actualmente, a obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde pública e, tal como se observa na população em geral, a sua prevalência encontra-se aumentada nas mulheres em idade fértil. Paralelamente, tem-se assistido a um maior recurso a consultas de infertilidade e a técnicas de PMA, sugerindo uma correlação negativa entre obesidade e saúde reproductiva feminina, que se confirma pelos resultados dos trabalhos publicados, em número crescente, nas últimas décadas. A obesidade é um distúrbio metabólico associado a anomalias endócrinas e inflamatórias, podendo induzir alterações a vários níveis no sistema reproductor feminino que conduzem à subfertilidade na mulher. Os seus principais alvos são o eixo HHO, o endométrio e o oócito, cujas disfunções se traduzem por alterações nos parâmetros de fertilidade, nomeadamente uma maior frequência de ciclos anovulatórios, menores taxas de implantação e gravidez clínica e um aumento da taxa de aborto espontâneo precoce, objectivadas não só na concepção espontânea como também aquando recurso a técnicas de PMA. Com este trabalho de revisão pretende-se reunir o conhecimento mais actual sobre os mecanismos pelos quais a obesidade induz alterações da capacidade reproductiva da mulher. Pretende-se ainda avaliar o impacto da obesidade nos resultados relativos à concepção espontânea e às técnicas de PMA, no sentido de promover futuramente uma avaliação clínica da subfertilidade mais completa e detalhada, bem como oferecer uma abordagem terapêutica mais eficaz e dirigida a mulheres obesas com disfunção das capacidades reproductivas.

Palavras-chave: “obesidade”, “infertilidade feminina”, “PMA”

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Nowadays, obesity is considered one of the biggest public health problems of the modern society and by following the worldwide population tendency, the prevalence of overweight and obesity between women at reproductive age has been rapidly increasing. Simultaneously, there is evidence of a greater number of women seeking for infertility treatments, suggesting a negative correlation between obesity and women reproductive health, confirmed by the results of the growing number of publications about this subject over the last decades. Obesity is considered a metabolic disorder and it is associated with an endocrine and inflammatory disruption that could induce several changes at multiple levels of the female reproductive system, with infertility as a consequence. By interacting with the HHO axe, the endometrium and the oocyte, obesity impairs their normal functions and alters the fertility parameters. This can be shown by an increase in the frequency of anovulatory cycles, a reduction in the implantation and clinical pregnancy rates and an increase in the miscarriage rate, not only by spontaneous conceiving but also in women undergoing ART. In this review, it is aimed to discuss the mecanisms which are possibly responsible for an impairment of women's fertility. Additionally, an evaluation of the impact of obesity in the outcomes of both spontaneous conceiving and ART is performed. The results of this review could be useful in the future to promote a more exhaustive clinical assessment in subfertile women, as well to develop new therapeutical approaches that could be more efficient and targeted to obese women with disruption of their reproductive health.

Keywords: "Obesity", "female infertility", "ART"

Abreviaturas

PMA, Procriação Medicamente Assistida

IMC, Índice de Massa Corporal

HHO, Hipotalâmico-Hipofisário-Ovárico

TA, Tecido Adiposo

SOP, Síndrome dos Ovários Poliquísticos

ERA, Teste de Receptividade Endometrial

CCO, Complexo Cumulus-Oócito

ERO, Espécies Reactivas de Oxigénio

RE, Retículo Endoplasmático

rFSH, FSH recombinante

FIV, Fertilização *in vitro*

ICSI, Injecção intracitoplasmática

GIFT, Transferência Intratubária de Gâmetas

mtDNA, DNA Mitocondrial

Crtc1, cAMP responsive element-binding protein-1 regulated transcription coactivator-1

Índice

Introdução.....	pág.: 2
Metodologia.....	pág.: 4
Resultados	
- Mecanismos e impacto da obesidade na concepção espontânea	
I. Disfunção ovulatória	pág.: 5
II. Disfunção endometrial	pág.: 9
III. Anomalias oocíticas	pág.: 12
- Impacto da obesidade nas técnicas de PMA	pág.: 14
Discussão.....	pág.: 17
Referências Bibliográficas	pág.: 19

Introdução

O aumento drástico das taxas de obesidade nas últimas décadas¹ faz com que, actualmente, esta seja considerada uma pandemia², correspondendo ao factor mais importante implicado na saúde das populações³. O excesso de peso atinge cerca de metade da população europeia adulta, sendo que, na maioria dos países da UE, mais de 20% da população é obesa⁴, contrastando com a prevalência de obesidade nos E.U.A., que corresponde a pouco mais de um terço da população⁵. Em Portugal a situação é semelhante à restante UE, estimando-se uma taxa de excesso de peso de 52,8% na população adulta, sendo a taxa de obesidade a que sofreu maior aumento nos últimos anos, com predominância no sexo feminino⁶, segundo o Inquérito Nacional de Saúde realizado em 2014. Este aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade na população em geral também se reflecte nas mulheres em idade fértil, surgindo um interesse cada vez maior na avaliação de um possível impacto do metabolismo energético na fertilidade feminina⁷ (Gráfico 1). Estima-se que uma em cada quatro mulheres têm problemas em engravidar ao longo da vida, e estudos recentes indicam ainda uma prevalência de infertilidade entre 3.5% e 16.7% em países desenvolvidos e 6.9% e 9.3% em países em desenvolvimento, com um média geral de 9%⁸. Em Portugal, o cenário é semelhante, sendo que foi estimada uma taxa de infertilidade feminina de 9.8%, entre os 25 e 65 anos, e de 8.2% quando a faixa etária considerada está entre 25 e os 44 anos⁸. Apesar de existir uma componente multifactorial na infertilidade^{9,10}, um estilo de vida menos saudável, nomeadamente a dieta da sociedade moderna e o sedentarismo, pode contribuir para a maior dificuldade da mulher em conceber, e poderá justificar, em parte, o número crescente de casais a recorrer à PMA². Estudos recentes indicam que entre as mulheres em idade reproductiva, cerca de 23% são obesas¹¹, e foi estimado que entre estas, a taxa de infertilidade pode aumentar 4% por cada aumento unitário no IMC¹². Quando comparadas com mulheres de IMC inferior a 25 kg/m², observa-se uma diminuição da razão entre a taxa de fecundidade com o aumento do IMC (0,72 para excesso de peso, 0,60 para obesidades graus I e II e 0,48 na obesidade mórbida), evidenciando-se que maiores taxas de obesidade pré-concepcional estão relacionadas com a maior propensão à subfertilidade^{11,12}. Segundo a American Society for Reproduction Medicine (2008), também o tempo de concepção se encontra aumentado, em cerca de duas vezes, quando o IMC é superior a 35 kg/m²⁹.

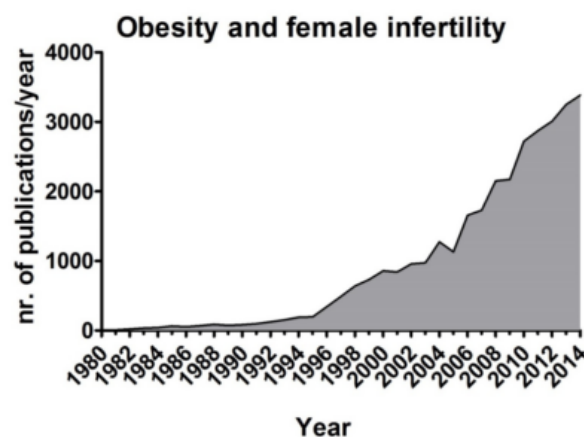


Gráfico 1: Número de publicações relacionando obesidade e infertilidade feminina nas últimas 3 décadas ²

Vários estudos concluíram que o impacto do IMC na reprodução parece afectar particularmente as mulheres, devido ao dismorfismo sexual envolvido nos mecanismos que interligam a reprodução e o metabolismo energético². Observou-se que já na adolescência o peso corporal se apresenta correlacionado com um aumento da probabilidade de nuliparidade durante a vida fértil da mulher¹³. É também actualmente reconhecido que a obesidade aumenta o risco de disfunção reproductiva feminina, observando-se uma maior incidência de distúrbios menstruais, uma maior taxa de abortos espontâneos e piores resultados associados à gestação, parto e períodos peri e pré-natais². Estudos indicam que em mulheres subférteis, de IMC igual ou superior a 29 kg/m², mesmo que mantenham a capacidade ovulatória, existe uma diminuição na taxa de concepção espontânea em 5% por cada unidade aumentada do IMC^{2,11}. Assim, pode sugerir-se que os mecanismos responsáveis pela infertilidade englobam não só a influência do metabolismo energético sobre o eixo HHO, como podem também influenciar outros factores determinantes na reprodução, como qualidade dos oócitos e a receptividade uterina², todos eles abordados mais adiante neste trabalho de revisão.

Metodologia

Este trabalho de revisão tem como objectivo estudar (1) os mecanismos pelos quais a obesidade altera a fertilidade feminina, (2) o impacto da obesidade nos resultados da concepção espontânea, e (3) o impacto da obesidade nos resultados das técnicas de PMA. Entre Dezembro de 2017 e Janeiro de 2018, recorreu-se ao motor de busca PubMed Central (www.ncbi.nlm.nih.gov) e realizou-se uma pesquisa bibliográfica em duas fases. A primeira incluiu as palavras-chaves “obesity” e “female infertility” para estudar os pontos (1) e (2), seleccionando-se 47 resultados. Na segunda fase de pesquisa bibliográfica, a fim de estudar o ponto (3), utilizaram-se as palavras-chave “obesity” e “ART”, seleccionando-se 13 publicações. Os critérios de inclusão consistiram: na população em estudo, considerada a mulher em idade fértil, comparando a mulher obesa e a mulher com IMC normal relativamente aos parâmetros de fertilidade; na relevância dos trabalhos para o tema em estudo; e na actualidade das publicações, tendo sido seleccionados trabalhos de 2000 a 2017, com particular relevância de publicações feitas nos últimos 10 anos. Excluíram-se todos os resultados em que: a população em estudo era diferente da população considerada neste trabalho de revisão (nomeadamente mulheres pós-menopausa e a população masculina); publicações que consideravam a população em estudo mas cujo objectivo do trabalho era avaliar o impacto da perda de peso na fertilidade; publicações que avaliavam o impacto da obesidade nos períodos pré-natal, peri-natal e pós-natal; a temática das publicações era discordante com as palavras-chave ou com o conteúdo da revisão bibliográfica; as publicações eram anteriores a 2000. Procedeu-se à pesquisa de dados estatísticos relativos à epidemiologia da obesidade em Portugal, na Europa e nos EUA, recorrendo-se, respectivamente, ao INSA (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge), ao WHO-Europe e ao NCHS (National Center for Health Statistics). Como outras referências bibliográficas, foram consultadas normas e circulares normativas da DGS (Direcção Geral de Saúde) e livros técnicos na área da ginecologia/obstetrícia e endocrinologia. Todas as referências bibliográficas incluídas neste trabalho de revisão encontram-se em português ou inglês.

Resultados

Mecanismos e impacto da obesidade na concepção espontânea

I. Disfunção ovulatória

O efeito potencialmente negativo da obesidade na fertilidade é principalmente devido a uma alteração funcional do eixo HHO, sendo que mecanismos endócrinos são os principais responsáveis pela disfunção ovulatória^{11,14}. Um estudo caso-controlo, comparando mulheres férteis e mulheres inférteis com disfunção ovulatória, verificou que, quando o peso corporal é igual ou superior a 120% do peso corporal ideal, existe um risco aumentado de infertilidade anovulatória¹⁴. Vários outros trabalhos^{2,7,11,14} corroboram essa relação entre excesso de peso e disfunção ovulatória, sugerindo uma correlação positiva entre infertilidade anovulatória e o aumento do IMC, bem como a maior frequência de oligomenorreia, amenorreia, hirsutismo e alterações hormonais em mulheres com comprometimento ovulatório que apresentam excesso de peso e obesidade¹⁴.

A anovulação resulta de uma condição de hiperandrogenismo mediada pela apoptose das células da granulosa, bem como pela estimulação aumentada da produção de androgénios ováricos mediada pela insulina¹¹, consequente ao estado de hiperinsulinémia e insulino-resistência periférica promovido pela obesidade. A produção aumentada de androgénios, juntamente com a acumulação excessiva de gordura e a sua distribuição a nível corporal na obesidade, conduzem a uma maior disponibilidade periférica dos androgénios, por maior concentração no TA relativamente ao sangue¹⁴. Consequentemente, a hiperandrogenémia conduz a uma maior produção estrogénica, com a qual estabelece uma correlação positiva, observando-se a situação inversa nos níveis séricos de SHBG^{7,11,12,14}. O aumento de estrogénios exerce um feedback negativo sobre o eixo HHO que induz, por sua vez, uma alteração no padrão secretório de gonadotrofinas⁷. A SOP é a causa de infertilidade anovulatória mais comum^{11,13-18} e afecta entre de 4 a 12% das mulheres em idade reproductiva¹⁵, com uma prevalência de 30% em populações obesas, caracterizando-se por oligomenorreia e hiperandrogenismo^{11,17}. Para além da sua etiologia desconhecida e de ser considerado um diagnóstico de exclusão^{15,16}, o mecanismo preciso que conduz à anovulação nestas mulheres ainda não foi esclarecido.

Desconhece-se se a disfunção a nível do HHO tem uma etiologia primária ou se é secundária aos esteróides, no entanto suspeita-se que a causa seja multifactorial por: (1) alteração na secreção pulsátil de GnRH, com aumento da produção de LH e estímulo da androgénese; (2) envolvimento da insulino-resistência, uma vez que a metformina permite retomar a capacidade ovulatória em grande parte das mulheres, (3) grande número de folículos antrais nas mulheres com SOP, com melhoria dos ciclos menstruais após perfuração ovárica laparoscópica ou ressecção em cunha ^{15,17}.

O hiperinsulinismo induzido pela obesidade tem um impacto na disfunção ovulatória, podendo também ajudar a explicar o fenótipo observado na SOP ^{11,14,16,17}. Vários trabalhos evidenciaram que o eixo HHO se mantém sensível à insulina em contraste com a insulino-resistência periférica frequentemente encontrada nos estados obesogénicos¹⁷⁻²⁰. Wu et al. (2014) demonstraram que a hiperinsulinémia estava associada a um aumento da actividade da CYP17, 17 α -hidroxilase/17,20-liase, a nível das células da teca, estimulando a androgénese com consequente hiperandrogénemia. Observaram ainda que, quando se provocava a deleção do receptor de insulina nas células da teca de ratinhos obesos, as taxas de fertilidade sofriam uma melhoria significativa relativamente a ratinhos obesos controlo, mas nunca atingindo os valores observados para ratinhos com peso normal¹⁷. Isto sugere que a hiperinsulinémia exerce um efeito deletério na função ovárica que afecta a reprodução, mas que outros mecanismos ou locais de acção também estão envolvidos no fenótipo de subfertilidade. A nível central, foi sugerida uma sinalização directa da insulina nas células gonadotróficas da hipófise¹⁹. Brothers et al. (2010) mostraram que na presença de receptores insulínicos hipofisários em ratinhos, a hiperinsulinémia induzida pela obesidade se associava a um fenótipo infértil. Nesta condição, observou-se um aumento da sensibilidade hipofisária à acção GnRH e, consequentemente, um aumento de secreção de LH, situação que é frequentemente observada em mulheres obesas e com SOP. No entanto, os ratinhos sem expressão de receptores insulínicos, tanto com peso corporal normal como obesos, não mostraram alterações na sensibilidade à GnRH nem nos níveis de LH, mantendo-se férteis²⁰. A nível hipotalâmico, DiVall et al. (2015) evidenciaram um aumento da amplitude do pulso de GnRH e elevação da sua secreção total, sem aumento da frequência da pulsabilidade, em situações de hiperinsulinémia induzida pela obesidade. Neste trabalho, mostrou-se ainda que a deleção de receptores

de insulina nos neurónios GnRH de ratinhos obesos, conduzia a níveis basais de LH mais próximos dos ratinhos controlo, com melhoria das taxas de fertilidade, apesar de esta não estar totalmente restaurada¹⁹. Nota-se ainda que a hiperinsulinémia pode afectar o mecanismo de feedback negativo normal induzido pelos esteróides a nível do eixo HHO, ao conduzir a uma insulino-resistência nos neurónios POMC, essenciais à regulação do metabolismo energético e reprodução¹⁹. Assim, estas evidências sugerem que a hiperinsulinémia, comumente observada na obesidade, resulta na alteração da secreção hormonal a vários níveis do eixo HHO, contribuindo para a disfunção ovulatória, podendo justificar, em parte, o fenótipo de subfertilidade na mulher.

A disposição da gordura corporal, nomeadamente a gordura peri-ovárica, bem como a sua acumulação excessiva podem ser importantes para induzir um fenótipo semelhante ao da SOP, no entanto sem presença da hiperinsulinémia e hiperandrogenémia frequentemente associadas²¹. Ande S. et al. (2017) criaram ratinhos com sobreexpressão de proibirina a nível do TA, estimulando um estado obesogénico e, apesar de estes manterem a sensibilidade periférica à insulina e androgenémia normal, apresentaram elevados níveis de estradiol, evidenciando uma maior taxa de ciclos anovulatórios e um fenótipo subfértil. A anovulação e a formação de quistos ováricos resultam provavelmente do nível estrogénico aumentado, potenciado pelo excesso de TA que aumenta a conversão aromática periférica, e da barreira física criada pela presença de TA peri-ovárico, impedindo fisicamente a ovulação, para além de gerar um microambiente desfavorável na sua interface com o ovário, conduzindo a disfunção folicular e anovulação²¹.

Dado o papel endócrino do TA, torna-se cada vez mais importante avaliar o impacto das adipocinas na subfertilidade e infertilidade. A adiponectina apresenta uma correlação inversa com o IMC, observando-se níveis diminuídos na obesidade, e existem evidências de que a adiponectina e os seus receptores estão presentes a nível das estruturas foliculares e oocíticas, sugerindo um papel na reprodução^{22,23}. Cheng L.S. et al (2016) demonstraram que ratinhos sem expressão de adiponectina apresentavam alterações: (1) na folículo-logénese, com redução do pool de folículos pré-antrais/antrais e um aumento dos folículos atresícos, com aumento da expressão de factores apoptóticos (como Bax e IGFBP-4) nas células da granulosa; (2) a nível central, com diminuição da população de neurónios GnRH, redução da secreção de gonadotrofinas, nomeadamente

FSH, e alterações no pico pré-ovulatório de LH; (3) e a nível ovárico, com diminuição da expressão de receptores LH e diminuição da síntese de estradiol e de progesterona, sendo que a redução desta última resulta de um défice de estimulação pelas gonadotrofinas e da redução da expressão da CYP11A1, enzima essencial na síntese de P4²⁴. A leptina, ao contrário da adiponectina, correlaciona-se positivamente com o IMC²⁵, encontrando-se aumentada em obesos. Esta apresenta uma forte relação entre obesidade e reprodução, evidenciada por: (1) produção a nível do TA e dos folículos ováricos, nomeadamente nas células da granulosa e no cúmulus oóforo²⁶; (2) a nível hipotalâmico, apresenta receptores nos núcleos arqueado e ventro-medial, que são zonas que regulam tanto o comportamento sexual como o comportamento alimentar²⁷; (3) vários trabalhos mostram que a deficiência genética de leptina, ou a ausência do seu receptor, conduzem a um fenótipo de obesidade severa acompanhado de ausência do desenvolvimento pubertário e infertilidade²². Apesar dos seus efeitos anorexigénicos e do seu importante papel na reprodução, os níveis elevados de leptina nos indivíduos obesos parecem induzir um fenótipo leptino-resistente²⁸ que, em parte, parece ser mediado a nível central pela indução do gene repressor SOCS3, por intermédio do PPAR γ neuronal²⁹. Nos neurónios GnRH não ocorre expressão de receptores de leptina, sugerindo que esta exerce sobre eles uma acção indirecta, seja através de neuropéptidos produzidos por interneurónios³⁰, ou através dos neurónios de Kisspeptina²². O Crtcl parece ser intermediário na acção da leptina sobre os neurónios de Kisspeptina, uma vez que a inactivação deste factor, expresso nesses neurónios, conduz a ratinhos de fenótipo obeso e infértil. O mecanismo sugerido baseia-se na activação do Crtcl pela leptina, que conduz à expressão do gene KISS1 com consequente secreção de GnRH, essencial para a manutenção do eixo HHO²². A nível ovárico, a esteroidogénese parece ser afectada pela leptina^{22,27}, uma vez que existem evidências de inibição a nível do folículo dominante das secreções de estradiol pelas células da granulosa e de androstenediona e progesterona pelas células da teca, quando induzidas, respectivamente, por FSH/IGF-1 e por insulina^{27,31}. A leptina pode ainda exercer efeitos directos na hipófise, uma vez que os seus receptores são localizados em grande parte das células gonadotróficas da adeno-hipófise³⁰.

Para além dos elementos abordados, existe todo um conjunto de factores inflamatórios, como o TNF- α ²⁸ e o IL-6^{28,32,33}, outras adipocinas, como a resistina, a

visfatina e a quemerina^{23,28}, hormonas e neuropéptidos, nomeadamente grelina e o NPY^{22,34,35}, que estão envolvidos no metabolismo energético e que através de vários mecanismos, não tão bem elucidados, poderão influenciar a fertilidade feminina através da disfunção do eixo HHO.

II. Disfunção endometrial

Uma metanálise de Metwally et al. (2008), que reuniu a informação de 16 estudos, mostrou um aumento da taxa de aborto espontâneo em mulheres com IMC > 25 kg/m² (OR de 1,67; 95% IC 1,25-2,25)³⁶. Esta evidência em mulheres obesas, com e sem SOP^{7,15}, sugere então que a obesidade possa exercer uma acção deletéria, tanto a nível endometrial como embrionário⁷. Dado que o aumento do IMC se correlaciona negativamente com a implantação uterina, a disfunção endometrial pode ser responsável pelas menores taxas de fertilidade observadas em mulheres obesas³⁷.

Bellver et al. (2011) e, mais recentemente, Comstock et al. (2017), demonstraram que a expressão genética endometrial durante a janela de implantação (i.e. período em que o endométrio se encontra receptivo para a implantação do blastocisto) estava alterada em mulheres obesas, com as maiores alterações observadas em mulheres com SOP e síndrome metabólico. Através da análise ERA, evidenciou-se: (1) infra-regulação de biomarcadores como COTL1, HMHA1, XCL1, XCL2 e KLRC1, bem como da via de sinalização ERK, essencial à invasão trofoblástica; (2) e um aumento de expressão dos genes MFAP5, KRT7 e S100A1, relacionados com funções estruturais extracelulares do citoesqueleto e da matriz que, estando alterados, conduzem a anomalias na decidualização³⁸. Estas alterações no transcriptoma endometrial sugerem então que um aumento do IMC se relaciona com uma menor receptividade endometrial, que resulta em taxas de implantação uterina reduzidas, piores resultados obtidos pelas técnicas de PMA e maiores taxas de aborto espontâneo que, globalmente, conduzem a uma maior taxa de infertilidade feminina.

O endométrio é um tecido com grande actividade metabólica devido a processos como proliferação e, em caso de fecundação, decidualização, que são essenciais para uma gravidez bem conseguida. Assim, tendo em conta os efeitos da insulina a nível

trófico e no metabolismo glucídico³⁹, que permitem a manutenção da funcionalidade endometrial, bem como a sua relação bem estabelecida com o TA, considera-se que a insulina pode também estar envolvida na disfunção endometrial associada à infertilidade. Um possível mecanismo está relacionado com um transportador intracelular de glucose dependente de insulina, o GLUT4, que é altamente expresso no TA e, mais recentemente, foi identificado a nível das células epiteliais endometriais^{38,39}. Trabalhos sugerem: (1) uma diminuição em 40% na expressão de GLUT4 no TA de mulheres obesas quando comparadas com mulheres de IMC normal, sugerindo uma correlação inversa entre o IMC e a sensibilidade à insulina³⁸; (2) uma redução da expressão de GLUT4 no endométrio de mulheres obesas com SOP, comparativamente às que apresentam SOP e IMC normal; (3) esta diminuição parece ser independente da hiperandrogenémia e da hiperinsulinémia, apresentando um efeito sinérgico com esta última³⁹. Assim, postula-se que a resistência à insulina induzida pela obesidade possa conduzir a disfunção endometrial, com potencial efeito negativo sobre a fertilidade feminina.

A decidualização é induzida pela implantação do blastocisto no endométrio e é essencial para o avanço e sucesso no estabelecimento de uma gravidez inicial¹¹. Este processo têm por base uma série de modificações nas células estromais endometriais e requer grandes quantidades de energia, recorrendo, para isso, a mecanismos de autofagia. Benson et al. (1996) demonstraram que ratinhos com deleção de genes envolvidos na decidualização apresentavam subfertilidade e Rhee et al. (2016) mostraram que a obesidade e a exposição uma dieta rica em lípidos, nomeadamente ao ácido palmítico que se encontra comumente na dieta ocidental, afectam o processo de decidualização, por diminuição da actividade autofágica. Para além disso, o excesso de ácidos gordos livres bem como uma dieta rica em lípidos e açúcares podem causar lipotoxicidade directa a nível endometrial, justificando a diminuição da decidualização em indivíduos obesos. Podemos assim estabelecer que uma disfunção dos mecanismos autofágicos na obesidade pode conduzir a um fenótipo subfértil, nomeadamente com aumento de recorrência de abortos espontâneos precoces^{11,40}.

As variações cíclicas das hormonas esteróides estão associadas a um crescimento e função adequada do endométrio⁴¹, preparando-o para a implantação blastocística, e apresentam relação com o metabolismo energético, sendo que os

estrogénios têm um papel protector na doença metabólica e obesidade⁴²⁻⁴⁶. Os estrogénios, seja a nível endometrial, hipotalâmico ou do TA, actuam principalmente através da sinalização dos seus receptores ER- α , com efeitos proliferativos e anorexigénicos, e ER- β , que induz efeitos opostos, permitindo assim uma regulação do desenvolvimento endometrial na fase proliferativa e, globalmente, do metabolismo energético e comportamento alimentar^{41,44-48}. Trabalhos anteriores mostraram uma correlação entre uma razão ER- α /ER- β diminuída e obesidade⁴⁵, nomeadamente por aumento dos receptores ER- β ⁴¹. Já a nível endometrial, Hulchiy et al. (2016) demonstraram recentemente que essa razão também se encontrava reduzida na fase proliferativa de mulheres com SOP e excesso de peso comparativamente a mulheres de IMC normal, mas neste caso por redução da expressão de ER- α ⁴¹. Para além disso, mostrou-se que a hiperinsulinémia, a par com a obesidade, estava associada com a diminuição da expressão de ER- α na fase proliferativa⁴¹. Estas evidências sugerem que a regulação hormonal esteróide se inter-relaciona com a homeostasia energética, sendo que a sua disfunção no contexto da obesidade pode induzir um impacto desfavorável na reprodução feminina. É ainda importante referir que o endométrio também apresenta receptores de leptina, sugerindo que esta possa exercer um papel na disfunção endometrial, sinérgico com as alterações induzidas no eixo HHO. Para corroborar esta hipótese, vários trabalhos demonstraram que, a nível do fluído folicular, os níveis de leptina se encontram aumentados em mulheres obesas e que níveis mais elevados afectam negativamente a esteroidogénese a nível das células da granulosa¹¹. Dada a relação estabelecida anteriormente entre o efeito dos estrogénios e obesidade na receptividade endometrial, este pode ser então um dos mecanismos envolvidos neste processo.

Ao longo do tempo vários estudos demonstraram que, no caso da doação de oócitos, mulheres receptoras de oócitos provenientes de doadoras com IMC normal, quando têm excesso de peso/obesidade, apresentam menores taxas de implantação e gravidez, com maior risco de aborto espontâneo¹¹. Estes resultados corroboram então a hipótese anteriormente fundamentada, de que a obesidade induz alterações no meio uterino e, consequentemente, na receptividade endometrial, que podem justificar as menores taxas de fertilidade feminina no mundo actual.

III. Anomalias oocíticas

A obesidade é um estado inflamatório crónico caracterizado por aumento dos níveis de citocinas inflamatórias (nomeadamente lactato e CRP)¹¹, marcadores de stress oxidativo (como a catalase e a glutathione-peroxidase)⁵⁰ e produtos glicosados⁴⁹ que se reflecte não só a nível sérico, mas também a nível do fluido folicular^{11,51}. Dado o estreito contacto do fluido folicular com oócito e a sua importância no crescimento e manutenção do mesmo, este pode ser um dos meios através dos quais a obesidade induz efeitos deletérios na qualidade do oócito. O MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) é um dos factores recentemente identificados neste fluido, regulando a migração e infiltração de células inflamatórias e, em condições fisiológicas, está transitoriamente aumentado em fase pré-ovulatória, para garantir uma ovulação normal⁴⁹. No entanto, os seus níveis correlacionam-se positivamente com o IMC, tanto no TA como no fluido folicular, apresentando-se ainda uma relação entre os níveis séricos de MCP-1 aumentados e a diminuição da taxa de gravidez clínica após recurso a técnicas de PMA, como demonstrado por Buyuk et al. (2017). No TA, o MCP-1 aumentado permite a manutenção do estado inflamatório crónico anteriormente descrito⁴⁹, caracterizado pelas citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α) e pela resistência à insulina¹¹, que este induz, que já sabemos ser importante nos mecanismos potenciadores de subfertilidade. A nível do fluido folicular, os autores desse trabalho sugeriram que os elevados níveis de MCP-1 em mulheres obesas podem afectar negativamente o oócito ao estimular processos inflamatórios intracelulares nas células ovárias⁴⁹, sendo então um potencial mecanismo responsável pela diminuição da qualidade oocítica.

Os níveis de ácidos gordos circulantes correlacionam-se positivamente com a obesidade, e são responsáveis por lipotoxicidade a nível do ovário¹¹. A lipotoxicidade caracteriza-se por aumento de EROs, que por sua vez induzem stress oxidativo e disfunção mitocondrial e, consequentemente, apoptose celular precoce⁵⁰. Oócitos de ratinhos obesos apresentaram níveis de EROs duas vezes superiores comparativamente a ratinhos controlo, e níveis diminuídos de glutathione, anti-oxidante¹¹, culminando com maiores taxas de anovulação e menores taxas de fertilidade^{11,50}. Fivush, R. (2015) mostrou também que a obesidade induzia lipotoxicidade no CCO e nas células da granulosa de macacos através da indução de stress no RE e apoptose destas últimas. Este demonstrou ainda que o stress reticular endoplasmático era inductível pelo ácido

palmítico durante a maturação oocítica *in vitro* do CCO, sugerindo que os ácidos gordos livres, aumentados na obesidade, exercem efeitos deletérios na homeostasia das células ovárias⁵². A lipotoxicidade também desempenha um papel importante no desenvolvimento de insulino-resistência e na manutenção do estado inflamatório crónico¹¹, na obesidade, que potenciam os efeitos deletérios sobre as estruturas ovárias e oocíticas.

A nível mitocondrial, vários trabalhos sugerem que, alterações no seu número, estrutura e funcionalidade, podem ter consequências a nível da maturação do oócito, fecundidade e desenvolvimento embrionário subsequente^{11,50,53}. Trabalhos mostraram que mitocôndrias de ratinhos expostos a dieta obesogénica apresentavam oócitos com diminuição do DNA mitocondrial e uma série de alterações estruturais, como diminuição do número e desarranjo das cristas, diminuição da densidade da matriz e maior número de vacúolos, bem como uma alteração no padrão de distribuição mitocondrial no oócito^{53,54}. Avaliando o estado redox dos oócitos, observou-se que ratinhos expostos à dieta obesogénica apresentavam oócitos em estado de stress oxidativo^{50,53,54}. Isto sugere que a obesidade, não só por aumento da actividade mitocondrial, com consequente aumento da formação de EROs, como também por alteração da expressão dos produtos do mtDNA envolvidos na regulação oxidativa, pode alterar a actividade mitocondrial e causar disfunção oocítica.

Por fim, uma maturação adequada do oócito é essencial para que este seja fecundável e apto a prosseguir uma gravidez posteriormente. Análises de oócitos de ratinhos obesos mostraram que estes apresentam menores taxas de maturação, com redução da polarização do oócito e alterações na metilação do DNA^{11,50}. A actividade mitocondrial, com geração de ATP, é essencial para formação adequada do fuso meiótico e o bloqueio e manutenção da metáfase II nos oócitos⁵⁵. Assim, anomalias na morfologia do fuso e desalinhamento dos cromossomas na placa metafásica⁵³, causadas por disfunção mitocondrial, geram aneuploidia, cuja frequência se encontra aumentada em oócitos de mulheres obesas⁵⁵.

Impacto da obesidade nas técnicas de PMA

Dado o aumento da prevalência de mulheres obesas em idade fértil, as maiores taxas de infertilidade observadas nesta população e o recurso crescente às consultas de fertilidade e de técnicas de fertilização, surge assim a necessidade de avaliar se a obesidade tem impacto nos resultados obtidos nas técnicas de PMA. No entanto, os vários estudos realizados até à data apresentam resultados controversos, sendo que uns concluíram que a obesidade não tem repercussão nos resultados da concepção por FIV ou ICSI⁵⁶⁻⁵⁸, enquanto outros estabelecem uma relação negativa entre o aumento do IMC feminino e o sucesso da fertilização⁵⁹⁻⁶¹. De entre os vários trabalhos, uma metanálise de Jungheim et al. (2013), não mostrou qualquer associação entre obesidade e taxas de implantação embrionária, gravidez clínica, aborto espontâneo ou taxa de nascimentos vivos⁶². Anteriormente, Maheshwari et al. (2007) também já tinham concluído que não existia evidência suficiente para apoiar o efeito da obesidade na interrupção do ciclo ovário⁶³, e outros trabalhos negavam ainda qualquer influência do TA subcutâneo na absorção de rFSH administrada por via subcutânea durante os tratamentos de estimulação ovária⁷. No entanto, cada vez mais são os estudos mostrando que a obesidade, da mesma forma que afecta os resultados na fertilidade espontânea, pode ter efectivamente um impacto negativo no sucesso da PMA. Uma vez mais, na metanálise de Maheshwari et al. (2007), demonstrou-se que, comparando mulheres com IMC normal, as que tinham IMC > 25 kg/m² apresentavam menor probabilidade de concepção após FIV (OR de 0,71; 95% CI 0,62-0,81), maiores taxas de aborto espontâneo (OR 1,33; 95% CI: 1,06-1,68) e necessitavam de estimulação ovária gonadotrófica em dose aumentada⁶³. Relativamente aos ciclos de FIV, outros trabalhos demonstraram que o IMC aumentado se associa a maior taxa de insucesso da técnica, com redução dos parâmetros que caracterizam os ciclos, nomeadamente a contagem de oócitos recuperados, os níveis de E2 e os oócitos maduros⁵⁹. Provost et al. (2016), através do maior estudo de coorte realizado associando o IMC e os resultados de FIV, mostrou que, com o aumento do IMC, ocorre diminuição das taxas de: (1) sucesso da FIV; (2) implantação endometrial (29,5% controlo vs 20,3%-28,3% IMC>25); (3) gravidez clínica (37,9% controlo vs 30,0%-36,8% IMC>25); (4) nascimentos vivos (31,4% vs 21,2%-29,8% IMC>25); com aumento das taxas de aborto

espontâneo (11,3% controlo vs 12,7%-20,3% IMC>25)⁶¹. Estes resultados corroboram os resultados de uma metanálise anterior realizada em 2011 por Rittenberg et al.⁶⁴.

Apesar de não muito bem elucidado, o aumento das taxas de insucesso da PMA na obesidade pode ser explicado, em parte, pelas mesmas causas que conduzem à diminuição da fertilidade espontânea. A obesidade parece afectar a responsividade à estimulação ovárica pelas gonadotrofinas, tanto pelas alterações a nível do eixo HHO, como pelos factores circulantes aumentados, nomeadamente factores inflamatórios e adipocinas⁶⁵. Os níveis elevados da leptina podem exercer um mecanismo de resistência, a nível do eixo HHO, às gonadotrofinas administradas, diminuindo a taxa de sucesso dos ciclos de FIV⁶⁵. Para além disso, um trabalho de Mantzoros et al. (2000), evidenciou um aumento da leptina no fluido folicular de mulheres com SOP, que são muitas vezes obesas, e ainda um aumento de leptina nesse fluido em mulheres cujos ciclos de FIV ou GIFT foram ineficazes, contrastando com os níveis diminuídos desta adipocina em mulheres nas quais a técnica de PMA foi bem sucedida⁶⁶. Também a adiponectina, diminuída na obesidade, poderá estar envolvida nos resultados da FIV, uma vez que trabalhos sugerem uma correlação positiva entre os seus níveis séricos no dia da colheita dos oócitos para FIV e o sucesso da implantação embrionária²², bem como níveis aumentados desta adipocina em mulheres que conseguiram conceber²⁴. Tal como na concepção espontânea, existem anomalias da receptividade uterina em mulheres obesas sujeitas à FIV, por uma possível anomalia no processo de decidualização⁶⁵. Bellver et al. (2010) demonstraram piores resultados de fertilidade em mulheres obesas que recorriam à técnica de doação de oócitos, provenientes de mulheres de IMC normal, observando piores taxas de implantação e gravidez clínica quando o IMC > 25 kg/m²⁶⁷. Decorrente do estado inflamatório observado nas mulheres obesas, a análise dos seus oócitos com insucesso nos ciclos de FIV mostrou que estes apresentam uma maior disfunção mitocondrial, tal como observado em mulheres obesas com concepção espontânea⁵⁵. Sarais et al. (2016) evidenciaram uma diminuição significativa de oócitos em metáfase II em mulheres com IMC > 30 kg/m²⁶⁸, e MacHtinger et al. (2012) mostraram um aumento das anomalias do fuso meiótico, tanto numéricas como estruturais, bem como de aneuploidias em mulheres obesas sujeitas à FIV⁵¹. Evidenciou-se ainda que um aumento do número de cópias de mtDNA

nos oócitos, bem como maiores níveis de ATP intracelular, estavam associados a maiores taxas de sucesso da FIV⁵³.

Por fim, quando se consegue um ciclo de sucesso na fertilização in vitro, observou-se que o IMC se correlaciona negativamente com a qualidade do embrião. Foram observadas taxas de formação de blastocisto inferiores em mulheres obesas, comparativamente a mulheres de IMC normal³⁸, sugerindo que, para além da disfunção do eixo HHO, receptividade endometrial e qualidade do oócito, a perturbação do desenvolvimento do blastocisto pode também estar associada aos piores resultados nas técnicas de PMA verificadas na população obesa feminina.

Discussão

De acordo com grande parte da literatura existente, este trabalho de revisão evidencia uma influência clara do metabolismo energético na reprodução feminina.

Dados epidemiológicos das últimas décadas demonstram um aumento significativo da prevalência de excesso de peso e obesidade na população em geral, verificando-se a mesma situação em mulheres em idade fértil. Da mesma forma, as taxas de infertilidade feminina são cada vez mais elevadas, tanto a nível da concepção espontânea como nos resultados obtidos nas técnicas de PMA. Sugere-se assim uma necessidade cada vez maior de, perante um quadro de subfertilidade, avaliar o impacto do peso corporal a nível da capacidade reproductiva do casal, nomeadamente da mulher.

Como demonstrado neste trabalho, a obesidade, através da disfunção metabólica e endócrina que proporciona (nomeadamente pela insulino-resistência e síntese de adipocinas), da indução de um estado inflamatório crónico e pela lipotoxicidade, provoca alterações que afectam elementos essenciais à reprodução. Estes elementos consistem: na disfunção do eixo HHO, com alteração da secreção hormonal gonadotrófica e esteróide sexual, conduzindo a anomalias nos ciclos ovárico e menstrual e a alterações na foliculogénese e esteroidogénese; na disfunção oocítica, com diminuição da qualidade do oócito e anomalias no crescimento do blastocisto; e na receptividade uterina, induzindo alterações não só no crescimento e desenvolvimento endometrial bem como na sua capacidade de decidualização, essencial para a capacidade de implantação. Todos estes conceitos ajudam assim a explicar as menores taxas de gravidez clínica, de implantação uterina e de nascimentos vivos, em contraste com as maiores taxas de ciclos anovulatórios e de abortos espontâneos precoces observados na mulher obesa. É de notar ainda que os mesmos resultados são observados quando a mulher recorre a técnicas de PMA, como a FIV, justificando as maiores taxas de insucesso desses tratamentos na população obesa feminina.

Assim, conclui-se que, com a compreensão dos mecanismos envolvidos na interacção entre a obesidade e a fertilidade, novas abordagens clínicas e terapêuticas na mulher obesa infértil poderão ser desenvolvidas e aplicadas futuramente, com o objectivo de facilitar a concepção espontânea e diminuir o recurso à PMA ou, se esta ainda assim for necessária, aumentar a taxa de sucesso nos tratamentos. No entanto, a

primeira e principal abordagem nestas mulheres poderá passar pela aplicação de estratégias de prevenção primária e secundária, com instituição de um estilo de vida mais saudável. É também essencial uma sensibilização para as possíveis consequências que excesso de peso corporal pode acarretar, não só no sucesso na concepção, como nas saúdes materna e fetal, sempre com o objectivo final de promover a saúde reproductiva da mulher obesa.

Referências Bibliográficas

1. DGS, Programa Nacional de Combate à Obesidade. In: Circular Normativa, DGS; 2005
2. Fontana R, Della Torre S (2016) The deep correlation between energy metabolism and reproduction: A view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients*, 8(2): 1-34
3. Kopelman PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature*, 404: 635–643
4. WHO-Europe, Methodology and summary: Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 28 European Union Member States of the WHO European Region. In: WHO Regional Office for Europe; 2013: 1-12
5. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM (2010) Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*, 82:1-8
6. Jorge R, Inquérito Nacional de Saúde. In: Instituto Nacional de Saúde; 2015: 1-17
7. Metwally M, Li TC, Ledger WL (2007) The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Reviews*, 8(6): 515-523
8. DGS, Saúde Reprodutiva e Infertilidade: cuidados de saúde primários. In: Norma da Direcção Geral de Saúde, DGS; 2010
9. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, Endocrinologia Reprodutiva. In *Ginecologia de Williams*, 2ª ed AMGH Editora; 2014: 400-439
10. Carvalho J., Infertilidade. In: Oliveira C.F., *Manual de ginecologia*. Vol II, Chapter XXVIII, Ed Permanyer Portugal; 2011: 3-73
11. Broughton DE, Moley KH (2017) Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*, 107(4): 840-847
12. Stang J, Huffman LG (2016) Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(4): 677-691

13. Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, Lo JC, Sternfeld B, Santoro N (2010) Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertility and Sterility*, 93(6): 2004-2011.
14. Giviziez CR, Sanchez EGM, Approbato MS, Maia MCS, Fleury EAB, Sasaki RSA (2016) Obesity and anovulatory infertility: A review. *Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida*, 20(4): 240-245
15. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, Síndrome do Ovário Policístico e Hiperandrogenismo. In *Ginecologia de Williams*, 2^a ed AMGH Editora; 2014: 460-480
16. Talmor A, Dunphy B (2015) Female obesity and infertility. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 29(4): 498-506
17. Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, Wolfe A (2014) Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes*, 63(4): 1270-1282
18. Wu S, Divall S, Wondisford F, Wolfe A (2012) Reproductive tissues maintain insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Diabetes*, 61(1): 114-123
19. DiVall S, Herrera D, Sklar B, Wu S, Wondisford F, Radovick S, Wolfe A (2015) Insulin receptor signaling in the GnRH neuron plays a role in the abnormal GnRH pulsatility of obese female mice. *Plos One*, 10(3): 1-13
20. Brothers KJ, Wu S, Divall SA, Messmer MR, Kahn, CR, Miller RS, Radovick S, Wondisford FE, Wolfe A (2010) Rescue of obesity-induced infertility in female mice due to a pituitary-specific knockout of the insulin receptor. *Cell Metabolism*, 12(3): 295-305
21. Ande SR, Nguyen KH, Xu YXZ, Mishra S (2017) Prohibitin-induced obesity leads to anovulation and polycystic ovary in mice. *Biology Open*, 6(6): 825-831
22. Comninou AN, Jayasena CN, Dhillon WS (2014) The relationship between gut and adipose hormones and reproduction. *Human Reproduction Update*, 20(2): 153–174

23. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J (2014) Adipokines and the Female Reproductive Tract. *Internacional Journal of Endocrinology*, 10(11): 1-10
24. Cheng L, Shi H, Jin Y, Li X, Pan J, Lai Y, Lin Y, Jiin Y, Roy G, Zhao A, Li F (2016) Adiponectin deficiency leads to female subfertility and ovarian dysfunctions in mice. *Endocrinology*, 157(12): 4875-4887
25. Ahima RS (2004) Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 351(10): 959–962
26. Kumari P, Jaiswar SP, Shankhwar P, Deo S, Ahmad K, Iqbal B, Mahdi AA (2017) Leptin as a predictive marker in unexplained infertility in north indian population. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3): QC28-QC31
27. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, Aversa A, Fabbri A (2001) Leptin in reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 12(2): 65-72
28. Bohler H, Mokshagunda S, Winters SJ (2010) Adipose tissue and reproduction in women. *Fertility and Sterility*; 94(3): 795-825.
29. Fernandez MO, Sharma S, Kim S, Rickert E, Hsueh K, Hwang V, Olefsky JM, Webster NJG (2017) Obese neuronal PPAR γ knockout mice are leptin sensitive but show impaired glucose tolerance and fertility. *Endocrinology*, 158(1): 121-133
30. Budak E, Sánchez, MF, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A (2006) Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertility and Sterility*, 86(6): 1563-1581
31. Huang H, Wang B, Yang X, Luo Q, Sheng J (2005) Nitric oxide mediates inhibitory effect of leptin on insulin-like growth factor I augmentation of 17 β -estradiol production in human granulosa cells. *Biology Reproduction*, 72(1):102–106.
32. O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott LV, Dinan TG (2007) Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation*, 14(2): 84–90
33. Shimada M, Yanai Y, Okazaki T, Yamashita Y, Sriraman V, Wilson MC, Richards JAS (2007) Synaptosomal-Associated Protein 25 Gene Expression Is Hormonally

Regulated during Ovulation and Is Involved in Cytokine/Chemokine Exocytosis from Granulosa Cells. *Molecular Endocrinology*, 21(10): 2487-2502

34. Evans JJ, Anderson GM (2012) Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides. *Human Reproduction Update*, 18(3): 313-332

35. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Diéguez C, Tena-Sempere M (2003) Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 88(2): 879–887.

36. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC (2008) Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility & Sterility*, 90(3):714-726

37. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A (2013) Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1):1-15

38. Comstock IA, Diaz-Gimeno P, Cabanillas S, Bellver J, Sebastian-Leon P, Shah M, Schutt A, Valdes CT, Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Simon C, Lathi RB (2017) Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertility and Sterility*, 107(3): 740-748e.2

39. Mozzanega B, Mioni R, Granzotto M, Chiarelli S, Xamin N, Zuliani L, Sicolo N, Marchesoni D, Vettor R (2004) Obesity reduces the expression of GLUT4 in the endometrium of normoinsulinemic women affected by the Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1034: 364-374

40. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, Chi MMY, Moley KH (2016) Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy, 31(6): 1315-1326

41. Hulchiy M, Nybacka Å, Sahlin L, Hirschberg AL (2016) Endometrial Expression of Estrogen Receptors and the Androgen Receptor in Women With Polycystic Ovary

Syndrome: A Lifestyle Intervention Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2): 561-571

42. Varlamov O (2017) Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1863(5): 1147-1155

43. Camporez JPG, Jornayvaz FR, Lee, HY, Kanda S, Guigni, BA, Kahn, M, Samuel VT, Carvalho CRO, Petersen KF, Jurczak MJ, Shulman GI (2013) Cellular mechanism by which estradiol protects female ovariectomized mice from high-fat diet-induced hepatic and muscle insulin resistance. *Endocrinology*, 154(3): 1021-1028

44. Jelenik T, Roden M (2013) How estrogens prevent from lipid-induced insulin resistance. *Endocrinology*, 154(3): 989-992

45. Ropero A, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A (2008) The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids*, 73: 9-10: 874-879

46. Barros RPA, Gustafsson JA (2011) Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metabolism*, 14(3): 289-299

47. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS (2000) Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(23): 12729-12734

48. Clegg DJ (2012) Minireview: The Year in Review of Estrogen Regulation of Metabolism. *Molecular Endocrinology*, 26(12): 1957-1960

49. Buyuk E, Asemota O, Merhi Z, Charron MJ, Berger DS, Zapantis A, Jindal SK (2017) Serum and follicular fluid monocyte chemoattractant protein-1 levels are elevated in obese women and are associated with poorer clinical pregnancy rate after in vitro fertilization: a pilot study. *Fertility and Sterility*, 107(3): 632-640

50. Hou YJ, Zhu CC, Duan X, Liu HL, Wang Q, Sun SC (2016) Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice. *Scientific Reports*, 6(1): 1-10

51. MacHtinger R, Combelles CMH, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C (2012) The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction*, 27(11): 3198-3207
52. Kuokkanen S, Polotsky A, Chosich J, Bradford AP, Jasinska A, Phang T, Santoro N, Appt SE (2016) Corpus luteum as a novel target of weight changes that contribute to impaired female reproductive physiology and function. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 62(4): 227-242
53. Grindler NM, Moley KH (2013) Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: Potential mechanisms emerging from mouse model systems. *Molecular Human Reproduction*, 19(8): 487-494
54. Hohos NM, Skaznik-Wikiel ME (2017) High-fat diet and female. *Endocrinology*, 158(8): 2407-2419
55. Schatten H, Sun QY, Prather R (2014) The impact of mitochondrial function/dysfunction on IVF and new treatment possibilities for infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1): 1-11
56. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT (2005) Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertility and Sterility*, 83(6):1629–1634.
57. Legge A, Bouzayen R, Hamilton L, Young D (2014) The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(7): 613-619
58. Banker M, Sorathiya D, Shah S (2017) Effect of body mass index on the outcome of in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women. *Journal of Human Reproduction Science*, 10(1): 37–43
59. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, Correia, KF, Yanushpolsky, EH (2016) Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 17(2): 83-90

60. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, Schmidt L (2011) Influence of female bodyweight on IVF outcome: A longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reproductive BioMedicine Online*, 23(4): 490-499
61. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, Goldfarb JM, Muasher SJ (2016) Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: Analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and Sterility*, 105(3): 663-669
62. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, Deugarte DA, Fowler SA, Tuuli MG (2013) IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 28(10): 2720-2727
63. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S (2007) Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology - A systematic review. *Human Reproduction Update*, 13(5): 433-444
64. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T (2011) Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 23(4):421-439
65. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E (2017) The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology*: 1-5
66. Mantzoros CS, Cramer DW, Liberman RF, Barbieri RL (2000) Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 15(3): 539-544
67. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohi J, Mesenguer M (2010) Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertility & Sterility*, 93(2): 447-454

68. Sarais V, Pagliardini L, Rebonato G, Papaleo E, Candiani M, Viganò P (2016) A comprehensive analysis of body mass index effect on in vitro fertilization outcomes. *Nutrients*, 8(3):1-10